

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

ANÁLISIS COMPARATIVO DEL PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD  
ANTIMICROBIANA DE UROPATÓGENOS GRAM-NEGATIVOS POR EDAD Y  
SEXO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL  
PERIODO 2015-2017

**AUTOR:** CERNA LOPEZ JULIO ALEJANDRO

**ASESOR:** Dr. RAMIREZ AGUILAR MIGUEL

TRUJILLO – PERÚ

2018

**JURADO DICTAMINADOR**

---

Dr. MARCO ZÁRATE ARCE  
PRESIDENTE

---

Dr. CASTAÑEDA SABOGAL ALEX  
SECRETARIO

---

Dr. LÓPEZ PEREA ALFONSO  
VOCAL

## DEDICATORIA

*A mis queridos padres:*

*Rosario y Jorge*

*Por el amor incondicional que me muestran cada día, a no rendirme a pesar de las dificultades; pero sobre todo a luchar por mis sueños, sin perder el derrotero de ser mejor persona.*

*A mí querida abuela:*

*Enma:*

*Como el ángel que es y ahora me cuida, protegiéndome y siendo mi mejor amiga; le dedico cada gesto y acto que hago y haré, porque su amor vive en mi alma, así como la gratitud de haberla conocido. Gracias por estar en mi vida, mis recuerdos y mi corazón.*

## **AGRADECIMIENTO**

A la vida que representa las alegrías y tristezas, lo sutil y profundo, lo efímero y eterno; a cada ser con quien crucé camino y me dejaron su pasado. Gracias.

## RESUMEN

En un mundo donde existe una variedad de medicamentos utilizados para tratar una gran diversidad de enfermedades; hay un grupo muy especial, los cuales nos ayudan combatir aquellas patologías causadas por bacterias —ya sean Gram-positivas o negativas— recibiendo el nombre de antibacterianos o antibióticos. Estos poco a poco están perdiendo su eficacia a través de mecanismos bacterianos que disminuyen su susceptibilidad a distintos microorganismos, lo cual puede estar influenciado por distintos factores. Así el objetivo de este estudio es comparar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015 – 2017. Para esto se realizó un estudio de serie de casos, evaluándose 6584 urocultivos de pacientes con atención en consultorio externo, determinándose los uropatógenos Gram-negativos más frecuentes y la susceptibilidad antimicrobiana según año, sexo y edad (<65 años y  $\geq 65$  años).

El estudio mostró que el 71% de los aislados fue *E. coli*, seguido en una menor proporción por *Klebsiella pneumoniae* (11.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.3%), *Proteus mirabilis* (3.3%) y otros Gram-negativos (10.1%). Los cuales, excepto *P. aeruginosa*, mostraron una susceptibilidad mayor del 90% para amikacina (93-99%), gentamicina (75-83%), ceftazidima (94-100%), ceftriaxona (96-99%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (88-100%) y tigeciclina (96-100%), en cambio levofloxacino fue menor del 80% (23-80%), sin variación significativa ( $p > 0.05$ ) relacionado a cada año; *P. aeruginosa* mostró una susceptibilidad disminuida para piperacilina/tazobactam (70-79%), siendo menor del 50% para el resto de antibióticos. Además, se observó que el género femenino presenta una mayor susceptibilidad con gentamicina ( $\Delta = 10-20\%$ ,  $p < 0.05$ ) para *E. coli* y *K. pneumoniae* y con ceftazidima ( $\Delta = 28\%$ ,  $p < 0.05$ ) para *P. aeruginosa*; pero con el resto de antibióticos no hubo diferencia ( $p > 0.05$ ). Del mismo modo, en personas menores de 65 años la gentamicina tuvo mejor susceptibilidad ( $\Delta = 6-20\%$ ,  $p < 0.05$ ), sin diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) con el resto de antibióticos.

Se establece que *E. coli* es el uropatógeno más frecuente, la susceptibilidad en el periodo de 3 años no ha variado significativamente y que el sexo femenino y el grupo etario menor de 65 años presentan mejor perfil de susceptibilidad antibiótica.

Palabras clave: Gram-negativos, Urocultivo, Antibiótico, Susceptibilidad, Sexo, Edad

## ABSTRACT

In a world where there is a variety of drugs used to treat a wide variety of diseases; there is a very special group, which helps us to fight those pathologies caused by bacteria -whether they are Gram-positive or negative- receiving the name of antibacterials or antibiotics. These are little by little losing their effectiveness through bacterial mechanisms that reduce their susceptibility to different microorganisms, which may be influenced by different factors. Thus the objective of this study is to compare the profile of antimicrobial susceptibility of Gram-negative uropathogens by age and sex in the National Hospital Alberto Sabogal Sologuren in the period 2015 - 2017. For this case series study was carried out, evaluating 6584 urocultures of patients with outpatient care, determining the most frequent Gram-negative uropathogens and antimicrobial susceptibility according to year, sex and age (<65 years and  $\geq 65$  years).

71% of the isolates were *E. coli*, followed in a smaller proportion by *Klebsiella pneumoniae* (11.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.3%), *Proteus mirabilis* (3.3%) and other Gram-negative (10.1%). Which, except *P. aeruginosa*, showed a greater susceptibility of 90% for amikacin (93-99%), gentamicin (75-83%), ceftazidime (94-100%), ceftriaxone (96-99%), ertapenem (100%), piperacillin / tazobactam (88-100%) and tigecycline (96-100%), while levofloxacin was less than 80% (23-80%), without significant variation ( $p > 0.05$ ) related to each year; *P. aeruginosa* showed a decreased susceptibility to piperacillin/tazobactam (70-79%), being less than 50% for the rest of antibiotics. In addition, it was observed that the female gender has a greater susceptibility to gentamicin ( $\Delta = 10-20\%$ ,  $p < 0.05$ ) for *E. coli* and *K. pneumoniae* and with ceftazidime ( $\Delta = 28\%$ ,  $p < 0.05$ ) for *P. aeruginosa*; but with the rest of antibiotics there was no difference ( $p > 0.05$ ). Similarly, in people under 65 gentamicin had better susceptibility ( $\Delta = 6-20\%$ ,  $p > 0.05$ ), without significant difference ( $p > 0.05$ ) with the rest of antibiotics.

It is established that *E. coli* is the most frequent uropathogen, susceptibility in the period of 3 years has not changed significantly and that the female sex and the age group younger than 65 have a better profile of antibiotic susceptibility.

Key words: Gram-negative, Urine culture, Antibiotic, Susceptibility, Sex, Age

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO .....	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT .....	iv
INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	26
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA .....	31
ANEXO .....	35

## I. INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son un amplio grupo de medicamentos, quienes se vienen utilizando desde su descubrimiento por Alexander Fleming. Su uso se difundió desde entonces en todo el mundo para la terapéutica de enfermedades infecciosas. Actualmente han suscitado microorganismos resistentes, haciendo que el arsenal antimicrobiano se vaya estrechando; por ende, se hace necesario conocer el perfil antimicrobiano en el centro hospitalario. Frente a esta realidad, el presente proyecto es un estudio retrospectivo, longitudinal y analítico; que tiene como objetivo principal comparar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015 – 2017.

### 1. Marco Teórico:

En un mundo donde existe una variedad de medicamentos utilizados para tratar una gran diversidad de enfermedades; hay un grupo muy especial, los cuales nos ayudan combatir aquellas patologías causadas por bacterias —ya sean Gram-positivas o negativas— recibiendo el nombre de antibacterianos o antibióticos. Si bien estos revolucionaron la medicina; durante el siglo XX, los reconocieron como una espada de cuatro filos. Los primeros dos filos hacen referencia al efecto de eliminar y prevenir infecciones. El tercer filo, reconocido por Alexander Fleming, el alto costo que acarrea su uso difundido e indiscriminado, la resistencia antibiótica. La resistencia disminuye la efectividad, incluso de los medicamentos más potentes, para erradicar a los microorganismos. El cuarto filo, los efectos colaterales, actualmente está tomando mayor papel la manera en que influye sobre la microbiota (1).

Desde su comercialización, el uso de antibióticos ha aumentado de manera considerable, registrándose solamente en el 2010, 70 billones de prescripciones, la cual parece estar incrementándose. Además, la resistencia está tomando un costo cada vez mayor, así 2 millones de personas son infectadas por bacterias resistentes cada año y al menos 23000 de ellas fallecen. Para el 2050 el número de muertes ascenderá a 10 millones por año (2). Hay un consenso universal para evitar esto, acordando que los antibióticos no deberían ser usados de manera indiscriminada y esto se evidencia en que una de cada tres



prescripciones es inadecuada; pero ¿Qué hacer para evitar la resistencia? Fleming en su discurso para recibir el premio nobel en 1945, advierte que el uso de dosis subletales permite al microorganismo desarrollar resistencia o producir una selección natural. Pero muchos investigadores creen que esto es mucho más complejo, sosteniendo que muchos antibióticos son componentes naturales que surgen a lo largo de millones de años en una guerra antimicrobiana. Por lo tanto, la resistencia es un producto natural de la evolución. Por ejemplo, en 1940 ya había microorganismos con enzimas que les hacían resistentes a la penicilina antes de ser ampliamente usada (3).

Así mismo, Una variedad de mecanismos le permite al microorganismo presentar resistencia a un antibiótico o conjunto de ellos. Por ejemplo, la *Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria Gram-negativa que causa infecciones severas en pacientes con cáncer, diabetes mellitus, fibrosis quística, inmunodepresión y sometidos a cirugías mayores (4); a su vez puede colonizar dispositivos, catéteres, válvulas cardíacas, ventiladores o implantes dentales; por lo que está asociada a una alta morbimortalidad (5). Este patógeno presenta una elevada resistencia intrínseca y adquirida a una variedad de antibióticos, incluso a antipseudomónicos; mostrándose en algunos estudios la inactivación de  $\beta$ -lactámicos debido a metalo- $\beta$ -lactamasas, impermeabilidad por proteínas de la membrana externa y eflujo del antibiótico. De esta manera, distintos microorganismos pueden expresar diversas formas de resistencia (6).

Las infecciones del tracto urinario (ITU) es una de las enfermedades microbianas más prevalentes, no sólo en nuestro medio, sino mundialmente y la causa más frecuente que llevan a las personas al servicio de emergencia en un hospital (7). El manejo adecuado en este contexto es desafiante, por el alto flujo de pacientes, la falta de continuidad y terapéutica instaurada en la ausencia de datos microbiológicos. Aunque, la invasión del aparato urinario se limita a un conjunto de microorganismos, conocidos como uropatógenos, quienes son capaces de romper las barreras de defensa (1). Estos varían según las características y comorbilidades del paciente, como la edad, el sexo, la diabetes, obstrucciones del tracto urinario, etc. Pero, entre el 70 a 90% de las ITU son por *E. coli*, mientras que el resto *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y Enterococos (8).

La mayor incidencia de ITU es significativamente predominante en mujeres, sugiriendo que las diferencias anatómicas en la distancia entre la uretra y el ano podrían ser un factor. Así el tratamiento empírico en mujeres con cistitis puede abarcar como primera línea trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), nitrofurantoína y fosfomicina. En hombres, de forma sobreañadida, un agente antibacteriano debe ser capaz de alcanzar concentraciones terapéuticas en próstata también es importante, como el ciprofloxacino (9). Si bien el sexo no es el único factor, determinados periodos de edad o condiciones sujetas a esta, como la edad avanzada o el embarazo, pueden llegar hasta comprometer la vida, explicado en parte conforme vamos envejeciendo los mecanismos de defensa se alteran, predisponiéndonos hasta una infección más agresiva. Por ejemplo, a partir de los 70 años, la incontinencia urinaria, el cateterismo vesical, la cirugía urogenital, la alteración del estado mental y el uso previo de antibióticos constituyen los principales factores predisponentes (10).

## 2. Antecedentes

Relacionado a lo anteriormente descrito, un estudio retrospectivo observacional valoró la adherencia a guías internacionales en relación a la prescripción de antibióticos lo que incluyó la selección, dosificación o ambos. 250 pacientes fueron valorados mostrando que sólo el 32.6% de los tratamientos instaurados se adherían a guías internacionales, de los pacientes con diagnóstico de ITU el 40% y aquellos con infecciones cutáneas y tejido blando el 50%. Además, se observó que el mayor porcentaje de incompatibilidad lo presentaban los  $\beta$ -lactámicos (70.8%), el de selección y dosificación 53.4% y 10.3% respectivamente. Los autores resaltan la importancia del monitoreo del uso de antibióticos y adherencia a guía para una terapia empírica adecuada (11). Complementariamente Chiu et al. valoraron la etiología y susceptibilidad antimicrobiana en paciente con ITU adquirida en la comunidad; *E. coli* fue el patógeno más frecuente (54.5%) y pacientes mujeres <65 años sin diabetes, la cefazolina quizás sea el tratamiento inicial de elección. Sin embargo, las cepas aisladas en diabéticos y sometidos procedimientos invasivos presentaban mayor probabilidad resistencia a cefalosporinas. Además, el imipenem, cefepime y amikacina podrían ser administrados en caso de resistencia a los antibióticos anteriormente mencionados. Concluyendo que no sólo es necesaria una terapéutica óptima, sino también las comorbilidades asociadas (12).

Así mismo, también es necesario conocer los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en una localidad o centro hospitalario en un determinado periodo de tiempo, por lo que se llevó a cabo un estudio retrospectivo realizado en pacientes con diagnóstico de ITU adquirida en la comunidad y mayores de 18 años de edad (n=1605), se halló que *E. coli* y otros *Enterobacteriaceae* fueron los patógenos más comunes con una tasa de resistencia a SMX/TMP, fluoroquinolonas y cefalexina de 31.7%, 23.2% y 13.5% respectivamente, además la falla terapéutica en los dos últimos años para ertapenem e imipenem fue mayor. Consideraron que las fluoroquinolonas sean utilizadas con precaución dada la alta tasa de resistencia (13). En otro estudio retrospectivo observacional, que incluyó a 72 entidades de la red de laboratorio clínico de Wisconsin, observaron que la susceptibilidad de *E. coli* en un periodo de 8 años mostraba una tendencia temporal a la disminución de esta en fluoroquinolonas —especialmente levofloxacin— ( $\Delta=8\%$ ) y Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX/TMP,  $\Delta=18\%$ ), además hubo un aumento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en la comunidad con disminución de la sensibilidad en 15% (14).

Edlin et al. examinaron 25418 urocultivos en menores de 18 años de 195 hospitales de Estados Unidos, observando que la tasa de resistencia entre los años 2002-2009 de *E. coli* aumentó significativamente para TMP/SXZ (de 23 a 31% en varones y de 20 a 23% en mujeres) y ciprofloxacino (de 1 a 10% y 0.6 a 4%, respectivamente) (15). Así mismo, un estudio retrospectivo analizó urocultivos de pacientes ambulatorios menores de 18 años entre el 2005 y 2010. Los antibiogramas fueron categorizados por edad (<2, 2-5, 6-10, 11-15 y 16-18 años), hallando que la susceptibilidad a amoxicilina/clavulanato y cefalotina fue <75% en todas las edades para *E. coli* y otros Gram-negativos. Sin embargo, *E. coli* mostró una diferencia para TMP/SXZ de 79 a 88% ( $p<0.05$ ) entre los grupos <2 y 16-18 años; mientras que la susceptibilidad varió de 30% a 53% en el grupo de 2-5 años. Sugiriendo que la susceptibilidad es menor en niños más jóvenes (16). El mismo autor observó, en otro estudio, que durante el periodo 2005 – 2010, hubo una disminución de la susceptibilidad para amoxicilina/clavulanato del 70 al 50% en varones y del 76 al 60% en mujeres ( $p<0.05$ ). Mientras que, para ampicilina, ciprofloxacino, nitrofurantoína y TMP/SXZ se mantenía estable (9).

Lee et al. evaluaron 2262 urocultivos de pacientes entre las edades de 1 a 101 años en el periodo 2012 a 2014, hallaron que el sexo influía en la susceptibilidad a Gram-negativos

para cefotaxima ( $p < 0.001$ ) y cefoxitina ( $p < 0.001$ ), pero la distribución de susceptibilidad para la edad era similar para cefotaxima, cefoxitina y ciprofloxacino; concluyendo que la edad no debe considerarse como un factor determinante en la resistencia antimicrobiana y que la cefotaxima y cefoxitina pueden ser seleccionadas empíricamente en mujeres (17).

Adam et al. examinaron 27123 urocultivos, estudiando la asociación entre grupos de edad y la susceptibilidad antimicrobiana, encontraron que *E. coli* presentaba una mayor resistencia para cefazolina y ciprofloxacino en adultos mayores y menor para ceftriaxona, ciprofloxacino y gentamicina en niños, en cambio *Pseudomonas aeruginosa* mostró alta tasas de resistencia para meropenem, ciprofloxacino y levofloxacino sólo en adultos. Los autores concluyen que los patrones de resistencia por grupos de edad tienden a ser mayores en grupos de edad avanzada (18).

Rock et al. evaluaron la susceptibilidad antimicrobiana de Gram-negativos en el norte de Israel en un periodo de 10 años (1995 – 2005) de urocultivos en pacientes ambulatorios. Los resultados mostraron que la susceptibilidad de *E. coli* aumento significativamente ( $p < 0.05$ ) para amoxicilina/clavulanato (89% a 96%), TMP/SXZ (70.9% a 71.8%) y nitrofurantoína (93.9% a 96.9%). Sin embargo, la susceptibilidad a ciprofloxacino disminuyó de 94% a 89.5% ( $p < 0.001$ ) (19).

Latinoamérica lamentablemente no es ajena a esta realidad, mostrando tasas de resistencia mayores comparadas a países desarrollados, en donde cuentan con mayores recursos y políticas de salud para la contención de este problema (20). Como parte del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRI en Latinoamérica se llevó a cabo un estudio entre los años 1997 y 2000 en 6 países, analizándose 7207 hemocultivos. Los microorganismos más comunes fueron *S. aureus*, *E. coli*, *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La tasa de resistencia a oxacilina de *S. aureus* se mantuvo estable en ese periodo de tiempo y *Streptococcus pneumoniae* fue susceptible a penicilina con un  $MIC \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ . En cambio, *E. coli* BLEE aumentó de 4.7% a 9.4% ( $p = 0.021$ ); además, *P. aeruginosa* presentó una tendencia creciente de resistencia en el mismo periodo para  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas; por ejemplo, la resistencia para ciprofloxacino, amikacina y meropenem aumentó en 11%, 10% y 7%, respectivamente. Desencadenando

una preocupación alarmante en el contexto de una era donde las opciones terapéuticas se reduzcan (21).

Con lo anteriormente descrito, el Hospital II Chocope-EsSalud evaluó el nivel de resistencia de *E. coli* uropatógena mostrando que existe una diferencia significativa en un periodo de 3 años con tendencia del aumento de la resistencia a cefalotina (13%,  $p=0.0002$ ), cefepime (16%,  $p=0.0000$ ), tetraciclina (12%,  $p=0.0036$ ), ciprofloxacino (11%,  $p=0.004$ ) y levofloxacina (14%,  $p=0.0001$ ); a excepción ampicilina ( $p=0.0864$ ), amoxicilina/clavulanato ( $p=0.1122$ ), gentamicina ( $p=0.164$ ) y trimetropin/sulfametoxazol ( $p=0.2105$ ) (22).

### 3. Justificación

La resistencia bacteriana se ha convertido en una amenaza constante y se hace necesario conocer el perfil de susceptibilidad en una comunidad o centro hospitalario para guiar al médico hacia una adecuada elección empírica de un antibiótico. Aunque el antibiograma es una herramienta usada para este fin, mediante el uso de discos impregnados con el antibiótico a evaluar; aunque útil, este puede estar sujeto a deficiencias como inclusión de cepas duplicadas, combinación bacteria/antimicrobiano errónea, falta de actualización anual y un reporte inapropiado de los datos, considerando los casos de microorganismo inherentemente resistentes (13). Además, con el aumento de la resistencia antimicrobiana, el espectro de la terapia empírica efectiva está lentamente estrechándose poniendo en compromiso el tratamiento empírico. Así, algunos estudios de vigilancia han identificado diferencias en la susceptibilidad de microorganismos aislados en muestras de orina de hombres y mujeres, como también en grupos de edad, pero esto no ha sido observado constantemente (23).

### 4. Problema

¿Existe diferencia del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017?

5. Hipótesis:

H<sub>0</sub>: No existe diferencia del perfil susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.

H<sub>a</sub>: Existe diferencia del perfil susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.

6. Objetivos:

6.1. General:

➤ Comparar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.

6.2. Específicos:

➤ Identificar los uropatógenos Gram-negativos más frecuentes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.

➤ Determinar la variación del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos Gram-negativos más frecuentes del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en los años 2015, 2016 y 2017.

➤ Determinar la variación del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos Gram-negativos más frecuentes por edad del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

➤ Determinar la variación del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos Gram-negativos más frecuentes por sexo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

## II. MATERIAL Y MÉTODO

### 1. Población de estudio

Estuvo constituida por muestras de orina de pacientes con urocultivos del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017 y que cumplieron los siguientes criterios:

### 2. Criterios de Selección:

#### 2.1. Criterios de Inclusión:

- Muestras de orina de pacientes ambulatorios con urocultivo de al menos  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) de microorganismos Gram-negativos en el periodo 2015 – 2017.
- Antibiograma de uropatógenos Gram-negativos.

#### 2.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes menores de 5 años
- Ausencia de antibiograma en urocultivo.
- Muestras de orina de pacientes hospitalizados con menos de  $10^5$  unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) en urocultivo de muestras de orina recolectadas a chorro medio.
- Muestras de orina recolectadas mediante cateterismo vesical, punción suprapúbica o bolsa recolectora.
- Urocultivo para 2 o más bacterias, bacterias Gram-positivas y/o *Candida* spp.

### 3. Muestra:

#### 3.1. Unidad de Muestreo:

Urocultivo de pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.

### 3.2. Unidad de Análisis:

Urocultivo positivo con antibiograma para bacterias Gram-negativas de pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015 – 2017.

### 3.3. Tamaño de muestra:

Para el presente estudio de tales características, el tamaño muestral (n) fueron todos urocultivos que cumplieron los criterios de selección anteriormente descritos, con un “n” final de 6584.

Por fines metodológicos la fórmula muestral a utilizar es:

$$n_0 = \frac{Z^2PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

$n_0$ : Tamaño preliminar de muestra

$N$ : Tamaño de población

$P$  y  $Q$ : Proporción de elementos con y sin la característica de interés

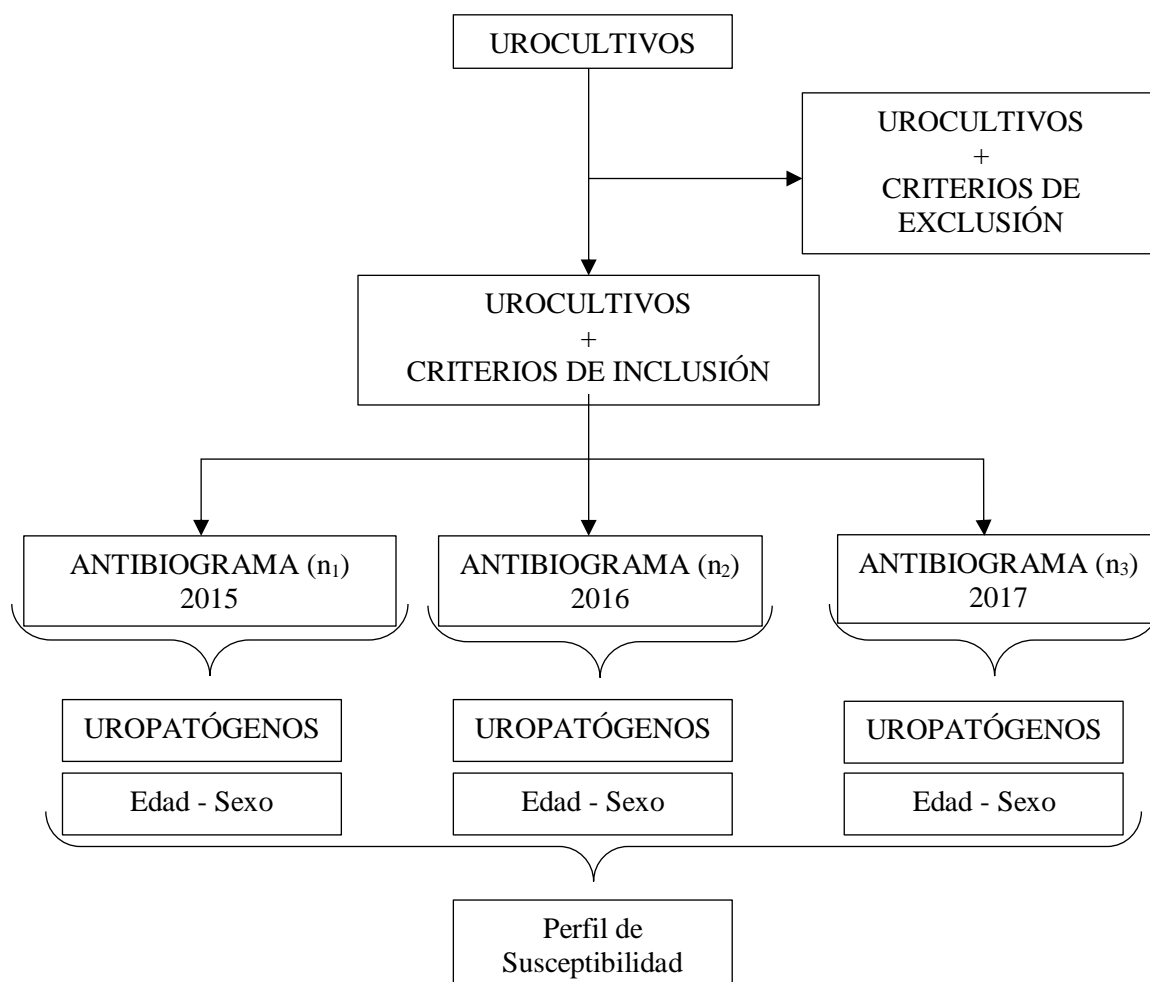
$d$ : error de muestreo. Generalmente se usa:  $0,01 \leq d \leq 0,12$

Según el porcentaje de resistencia desconocido en el centro de hospitalario, el valor global de  $P$  y  $Q$  se considera 0.5, asumiendo como varianza  $PQ$  máxima ( $PQ = 0,25$ )



#### 4. Diseño del estudio:

Serie de casos de paciente adultos ambulatorios, a quienes se evalúa la susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos Gram-negativos por edad y sexo en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017.



#### 5. Variables y Operacionalización de Variables

##### 5.1. Variables:

VARIABLE		TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
Dependiente	Susceptibilidad antimicrobiana	Cualitativa	Nominal	Susceptible	*MIC según **CLSI
				Intermedio	
				Resistente	
Independiente	Sexo	Cualitativa	Nominal	Masculino	Base de datos del servicio de estadística
				Femenino	
	Edad	Cuantitativa	Ordinal	Edad	Base de datos del servicio de estadística

\*MIC: Concentración mínima inhibitoria, \*\*CLSI: Clinical and laboratory Standards Institute

## 5.2. Operacionalización de Variables:

ENUNCIADO DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
Susceptibilidad antimicrobiana	Sensibilidad de un microorganismo a la acción de un antibiótico	Susceptible	MIC por debajo del cual los microorganismos son inhibidos a la concentración usual de un antibiótico	*MIC según **CLSI
		Intermedio	MIC con una tasa de respuesta menor que los aislados susceptibles	
		Resistente	MIC por encima del cual los microorganismos no son inhibidos a la concentración usual de un antibiótico	
Sexo	características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino	Cualidad orgánica que diferencia hombres de mujeres	Base de datos del servicio de estadística
		Femenino		
Edad	Tiempo de existencia de una persona en años	Edad	Años de vida desde el nacimiento	Base de datos del servicio de estadística
*MIC: Concentración mínima inhibitoria, **CLSI: Clinical and laboratory Standards Institute				

## 6. Procedimiento

### 6.1. Recolección de datos:

El presente estudio fue primero aprobado por el comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de donde se accediendo a la base de datos del servicio de Microbiología previa solicitud, el cual proveyó a través de un sistema de registro electrónico resultados de urocultivos realizados en el periodo 2015 – 2017 de pacientes ambulatorios y hospitalizados en formato de texto simple. A continuación, los datos se almacenaron en Excel y el paquete estadístico SPSS versión 22. Se evaluaron

20364 urocultivos, de los cuales 6584 cumplieron los criterios de selección, consignándose edad, sexo, microorganismo aislado, positividad para  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido y antibiograma (24).

#### 6.2. Susceptibilidad antimicrobiana:

Las muestras de orina se sometieron a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, que es realizada mediante sistema semiautomatizado microscan <sup>®</sup>–4. Fundamentándose en la detección del crecimiento bacteriano por turbidez. El crecimiento bacteriano se presencia en 16–48 horas de incubación a 35°C (22).

El antibiograma evaluó los siguientes antibióticos: Amikacina, gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina/tazobactam, levofloxacino y tigeciclina.

La susceptibilidad se reportó en tablas como el porcentaje de patógenos susceptibles al antimicrobiano evaluado. Se halló mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\# \text{ de microorganismos susceptibles al antibiótico}}{\# \text{ de microorganismos evaluados para la susceptibilidad}} \times 100$$

#### 6.3. Interpretación de la susceptibilidad antimicrobiana:

La interpretación de la susceptibilidad de los urocultivos fue determinada mediante la concentración mínima inhibitoria (CMI); determinándose categorías según la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de la siguiente manera (25):

- Susceptible (S): punto de corte del MIC por debajo del cual los microorganismos son inhibidos a la concentración usual de un antibiótico; utilizando la dosis recomendada para tratar el sitio de la infección (26).
- Intermedio (I): Rango de MIC con una tasa de respuesta menor que los aislados susceptibles, esta categoría implica eficacia clínica, cuando el antibiótico es utilizado a dosis mayores de las normales (26).
- Resistente (R): punto de corte del MIC por encima del cual los microorganismos no son inhibidos a la concentración usual de un antibiótico; utilizando la dosis recomendada para tratar el sitio de la infección (26).

En esta última categoría se incluyó aquellas cepas con una susceptibilidad intermedia (I). Los puntos de corte según MIC de cada antibiótico se encuentran en el Anexo 1 (tabla A1 y A2) (25).

#### 7. Procesamiento y análisis estadístico

Las edades de los pacientes fueron categorizadas en dos grupos: <65 años y  $\geq 65$  años. La susceptibilidad antibiótica para los uropatógenos Gram-negativos se analizaron siguiendo las recomendaciones de la CLSI; así mismo se estratificó por sexo, reportándose tablas de frecuencia y susceptibilidad para la edad y sexo por microorganismo.

Para analizar la significancia estadística en relación a la susceptibilidad, se utilizó la prueba estadística de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Estas pruebas no paramétricas nos reforzaron si existe o no variación de la susceptibilidad entre los años 2015-2017, la edad y el sexo.

En todas las pruebas de inferencia estadística se utilizó un nivel de significancia de  $p < 0.05$ , analizados con el programa estadístico IBM SPSS versión 22.

#### 8. Consideraciones éticas:

El presente trabajo de investigación cumple con los principios éticos para la investigación médica siendo uno de ellos la originalidad del mismo, no siendo copia ni plagio de ningún otro artículo publicado. Además, este trabajo de investigación científica está basado en la DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Por ello, el proyecto tomó en cuenta proteger la intimidad y la confidencialidad de la información personal de aquellos que participan en la investigación y sólo tuvo acceso a ella el personal investigador y mientras exista necesidad de llevar a cabo la investigación (27).

Los datos que se recolecten fueron guardados y usados sólo con fines científicos. La ejecución del proyecto, análisis de los datos y elaboración del informe respectivo se realizó respetando la privacidad y la integridad del paciente. Además, se prestó atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente y para preservarlo trataremos de usar y desechar de forma adecuada los materiales a emplear. Debido a que no hay presencia de riesgos físicos potenciales, pues no se utilizó procedimientos

invasivos, tampoco costos adicionales, ni experimentaremos en las personas de estudio, también considerado por la Ley General de Salud N°26842 en su artículo N°13 Además, se respetó evitar la alteración de cualquier dato proveniente de las fichas de recolección de datos considerados apropiados para la investigación (28).

Según el artículo N° 37 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, no se obtuvo beneficios personales indebidos; de igual manera apoyados del artículo N° 42, que al investigar se hizo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos del artículo N° 43 (29).

### III. RESULTADOS

TABLA 1: Frecuencia de uropatógenos Gram-negativos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015 al 2017

UROPATÓGENOS GRAM-NEGATIVOS	AISLADOS, n (%)
* <i>Escherichia coli</i>	2146 (32.6)
<i>Escherichia coli</i> BLEE	2528 (38.4)
* <i>Klebsiella pneumoniae</i>	237 (3.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	507 (7.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	283 (4.3)
* <i>Proteus mirabilis</i>	105 (1.6)
<i>Proteus mirabilis</i> BLEE	110 (1.7)
<i>Citrobacter freundii complex</i>	202 (3.1)
<i>Morganella morganii</i>	123 (1.9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	106 (1.6)
Otros Gram-negativos	237 (3.6)
TOTAL	6584
*Bacterias no BLEE	
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	

Los diez uropatógenos Gram-negativos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (32.6%), *Klebsiella pneumoniae* (3.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.3%), *Proteus mirabilis* (1.6%), *Citrobacter freundii complex* (3.1%), *Morganella morganii* (1.9%) y *Enterobacter cloacae* (1.6%). Se observa también que *E.coli* BLEE y *K. pneumoniae* BLEE representan el 38.4% y 7.7% respectivamente.

TABLA 2: Susceptibilidad antimicrobiana en los años 2015, 2016 y 2017 de *E. coli* y *E. coli* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

ATB	<i>E. Coli</i>						Valor P	<i>E. Coli</i> BLEE						Valor P
	2015		2016		2017			2015		2016		2017		
	n	S	n	S	n	S		n	S	n	S	n	S	
AMK	741	99.3%	637	99.1%	810	99.4%	0.763	840	95.1%	785	95.0%	860	95.3%	0.935
GEM	741	75.3%	637	71.3%	810	72.4%	0.091	840	48.0%	785	43.1%	860	45.2%	0.47
CTZ	741	98.5%	637	99.5%	810	99.2%	0.103	840	38.0%	785	39.2%	860	38.7%	0.602
CFX	741	98.2%	633	99.1%	810	98.7%	0.202	840	6.9%	777	6.3%	860	7.1%	0.629
ERT	741	100.0%	637	100.0%	810	100.0%	-	840	100.0%	785	100.0%	860	100.0%	-
LEV	741	37.1%	637	36.9%	810	38.1%	0.933	840	5.6%	785	5.9%	860	5.1%	0.818
PIPE/TAZO	741	96.8%	637	97.2%	810	97.1%	0.656	840	95.4%	785	93.4%	860	94.3%	0.083
TIG	534	99.6%	570	99.5%	617	98.9%	0.999	624	99.7%	713	99.7%	801	99.6%	0.999

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan que *E. coli* no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ) en los tres años de evaluación, manteniéndose por encima del 70% para amikacina (99.3-99.4%), gentamicina (71.3-75.4%), ceftazidima (98.5-99.5%), ceftriaxona (98.2-99.1%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (96.8-97.2%) y tigeciclina (98.9-99.6%); pero para levofloxacino la susceptibilidad estuvo en el rango de 37.1-38.1%. *E. coli* BLEE no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ) mostrando una susceptibilidad mayor del 94% para amikacina (95-95.3%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (93.4-95.4%) y tigeciclina (99.6-99.7%), excepto por gentamicina (43.1-48%), ceftazidima (38-39.2%), ceftriaxona (6.3-7.1%) y levofloxacino (5.1-5.6%).

TABLA 3: Susceptibilidad antimicrobiana en los años 2015, 2016 y 2017 de *K. pneumoniae* y *K. pneumoniae* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

ATB	<i>K. pneumoniae</i>						Valor P	<i>K. pneumoniae</i> BLEE						Valor P
	2015		2016		2017			2015		2016		2017		
	n	S	n	S	n	S		n	S	n	S	n	S	
AMK	78	93.6%	72	97.2%	84	96.1%	0.445	158	92.4%	171	86.0%	182	93.0%	0.062
GEM	78	76.9%	72	81.9%	84	80.3%	0.448	158	47.5%	171	47.4%	182	47.7%	0.986
CTZ	78	94.9%	72	97.2%	84	95.6%	0.683	158	12.0%	171	11.7%	182	12.1%	0.926
CFX	78	98.7%	72	98.6%	84	98.7%	0.999	158	1.9%	170	5.3%	182	6.8%	0.142
ERT	78	100.0%	72	98.6%	84	98.2%	0.48	158	100.0%	171	100.0%	182	100.0%	-
LEV	78	53.8%	72	66.7%	84	65.8%	0.109	158	26.6%	171	14.0%	182	19.5%	0.005
PIPE/TAZO	78	88.5%	72	93.1%	84	94.2%	0.407	158	77.2%	171	73.7%	182	76.9%	0.458
TIG	59	96.6%	65	100.0%	72	100.0%	0.224	117	88.0%	150	92.0%	145	91.8%	0.278

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan que *K. pneumoniae* no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ) en los tres años de evaluación, manteniéndose por encima del 70% para amikacina (93.6-97.2%), gentamicina (76.9-81.9%), ceftazidima (94.9-97.2%), ceftriaxona (98.6-98.7%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (88.5-94.2%) y tigeciclina (96.6-100%); pero para levofloxacino la susceptibilidad estuvo en el rango de 53.8-66.7%. *K. pneumoniae* BLEE no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ) mostrando una susceptibilidad mayor del 70% para amikacina (86-93%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (73.7-77.2%) y tigeciclina (88-92%), excepto por gentamicina (47.4-47.7%), ceftazidima (11.7-12.1%) y ceftriaxona (1.9-6.8%); aunque levofloxacino presentó una diferencia significativa ( $p = 0.005$ ) su susceptibilidad fue de 14-26.6%.



TABLA 4: Susceptibilidad antimicrobiana en los años 2015, 2016 y 2017 de *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

ATB	<i>Proteus mirabilis</i> no BLEE						Valor P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						Valor P
	2015		2016		2017			2015		2016		2017		
	n	S	n	S	n	S		n	S	n	S	n	S	
AMK	31	96.8%	37	94.6%	49	95.7%	0.999	120	43.3%	62	41.9%	101	43.7%	0.857
GEM	31	83.9%	37	67.6%	49	74.2%	0.163	120	39.2%	62	35.5%	101	38.1%	0.627
CTZ	31	100.0%	37	100.0%	49	100.0%	-	120	50.0%	62	64.5%	101	63.6%	0.062
CFX	31	96.8%	37	97.3%	49	97.4%	0.999	120	15.8%	61	14.8%	101	16.2%	0.849
ERT	31	100.0%	37	100.0%	49	100.0%	-	120	24.2%	62	19.4%	101	20.4%	0.461
LEV	31	58.1%	37	56.8%	49	58.6%	0.914	120	26.7%	62	25.8%	101	26.9%	0.901
PIPE/TAZO	31	100.0%	37	100.0%	49	100.0%	-	120	66.7%	62	80.6%	101	79.3%	0.057

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan que *Proteus mirabilis* no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ) en los tres años de evaluación, manteniéndose por encima del 65% para amikacina (94.6-96.8%), gentamicina (67.6-83.9%), ceftazidima (100%), ceftriaxona (96.8-97.4%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (100%); pero para levofloxacino la susceptibilidad estuvo en el rango de 56.8-58.6%. *Pseudomonas aeruginosa* no presentó variaciones significativas ( $p > 0.05$ ), mostrando susceptibilidades para amikacina, gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona, ertapenem, levofloxacino y piperacilina/tazobactam de 41.9-43.7%, 35.5-39.2%, 50-64.5%, 14.8-16.2%, 19.4-24.2%, 25.8-26.9% y 66.7-80.6% respectivamente.

TABLA 5: Susceptibilidad antimicrobiana por grupo de edad de *E. coli* y *E. coli* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>E. Coli</i> no BLEE				Valor P	<i>E. Coli</i> BLEE				Valor P
	<65 AÑOS		≥65 AÑOS			<65 AÑOS		≥65 AÑOS		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	995	99.4%	1150	99.1%	0.559	995	95.3%	1533	94.9%	0.723
GEM	995	76.7%	1150	70.6%	0.012	995	43.1%	1533	47.2%	0.106
CTZ	995	98.9%	1150	99.1%	0.784	995	40.9%	1533	37.1%	0.116
CFX	995	98.7%	1150	98.5%	0.703	995	8.2%	1533	5.6%	0.042
ERT	995	100.0%	1150	100.0%	-	995	100.0%	1533	100.0%	-
LEV	995	46.5%	1150	28.8%	<0.001	995	6.6%	1533	5.2%	0.24
PIPE/TAZO	995	97.2%	1150	96.8%	0.643	995	93.4%	1533	95.0%	0.174
TIG	817	99.8%	997	99.3%	0.383	847	100.0%	1328	99.5%	0.158

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad

Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *E coli* para gentamicina ( $\Delta=6.1\%$ ,  $p=0.012$ ) y levofloxacino ( $\Delta=17.7\%$ ,  $p<0.001$ ). En cambio, *E. coli* BLEE para ceftriaxona ( $\Delta=2.6\%$ ,  $p=0.042$ ). En ambos casos a favor del grupo menor de 65 años.

TABLA 6: Susceptibilidad antimicrobiana por grupo de edad de *K. pneumoniae* y *K. pneumoniae* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>K. pneumoniae</i> no BLEE				Valor P	<i>K. pneumoniae</i> BLEE				Valor P
	<65 AÑOS		≥65 AÑOS			<65 AÑOS		≥65 AÑOS		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	84	98.1%	149	93.8%	0.422	171	95.5%	341	85.8%	0.008
GEM	84	92.6%	149	71.9%	0.003	171	57.3%	341	42.5%	0.011
CTZ	84	98.1%	149	94.8%	0.42	171	12.7%	341	11.4%	0.728
CFX	84	100.0%	149	97.9%	0.536	171	6.4%	341	2.3%	0.114
ERT	84	100.0%	149	99.0%	0.999	171	100.0%	341	100.0%	-
LEV	84	72.2%	149	53.1%	0.022	171	22.7%	341	18.7%	0.392
PIPE/TAZO	84	92.6%	149	89.6%	0.771	171	84.5%	341	70.8%	0.007
TIG	79	98.0%	125	98.7%	0.999	155	92.9%	312	89.0%	0.313

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *K. pneumoniae* para gentamicina ( $\Delta=20.7\%$ ,  $p=0.003$ ) y levofloxacino ( $\Delta=19.1\%$ ,  $p=0.022$ ). En cambio, *K. pneumoniae* BLEE para amikacina ( $\Delta=9.7\%$ ,  $p=0.008$ ), gentamicina ( $\Delta=14.8\%$ ,  $p=0.011$ ) y piperacilina/tazobactam ( $\Delta=13.7\%$ ,  $p=0.007$ ). En ambos casos a favor del grupo menor de 65 años.

TABLA 7: Susceptibilidad antimicrobiana por grupo de edad de *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>Proteus mirabilis</i>				Valor P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				Valor P
	<65		≥65 AÑOS			<65		≥65 AÑOS		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	51	100.0%	55	91.4%	0.239	65	46.3%	156	41.4%	0.543
GEM	51	72.7%	55	77.1%	0.674	65	42.6%	156	35.9%	0.398
CTZ	51	100.0%	55	100.0%	-	65	70.4%	156	48.4%	0.007
CFX	51	97.0%	55	97.1%	0.999	65	25.9%	156	11.0%	0.011
ERT	51	100.0%	55	100.0%	-	65	25.9%	156	21.1%	0.476
LEV	51	69.7%	55	45.7%	0.046	65	31.5%	156	24.2%	0.31
PIPE/TAZO	51	100.0%	55	100.0%	-	65	79.6%	156	68.0%	0.112

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *Proteus mirabilis* para levofloxacino ( $\Delta=24\%$ ,  $p=0.046$ ). En cambio, *Pseudomonas aeruginosa* para ceftazidima ( $\Delta=6.7\%$ ,  $p=0.007$ ) y ceftriaxona ( $\Delta=14.9\%$ ,  $p=0.011$ ) y piperacilina/tazobactam ( $\Delta=13.7\%$ ,  $p=0.007$ ). En ambos casos a favor del grupo menor de 65 años.

TABLA 8: Susceptibilidad antimicrobiana por sexo de *E. coli* y *E. coli* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>E. Coli</i> no BLEE				Valor P	<i>E. Coli</i> BLEE				Valor P
	FEMENINO		MASCULINO			FEMENINO		MASCULINO		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	1564	99.3%	579	98.9%	0.501	1511	95.3%	1018	94.8%	0.673
GEM	1564	76.0%	579	66.4%	0.0003	1511	48.5%	1018	41.3%	0.004
CTZ	1564	99.1%	579	98.7%	0.545	1511	42.2%	1018	33.2%	0.0002
CFX	1564	99.1%	579	97.3%	0.011	1511	8.3%	1018	4.1%	0.001
ERT	1564	100.0%	579	100.0%	-	1511	100.0%	1018	100.0%	-
LEV	1564	42.1%	579	23.1%	P<0.001	1511	7.9%	1018	2.4%	<0.001
PIPE/TAZO	1564	97.4%	579	95.7%	0.1	1511	95.0%	1018	93.6%	0.237
TIG	1358	99.8%	487	99.0%	0.124	1123	99.8%	729	99.6%	0.999

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Cefotazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *E. coli* para gentamicina ( $\Delta=9.6\%$ ,  $p=0.0003$ ), ceftriaxona ( $\Delta=1.8\%$ ,  $p=0.011$ ) y levofloxacino ( $\Delta=19\%$ ,  $p<0.001$ ). En cambio, *E. coli* BLEE para gentamicina ( $\Delta=7.2\%$ ,  $p=0.004$ ), ceftazidima ( $\Delta=21\%$ ,  $p=0.0002$ ), ceftriaxona ( $\Delta=4.2\%$ ,  $p=0.001$ ) y levofloxacino ( $\Delta=5.5\%$ ,  $p<0.001$ ). Ambos a favor del sexo femenino.

TABLA 9: Susceptibilidad antimicrobiana por sexo de *K. pneumoniae* y *K. pneumoniae* BLEE en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>K. pneumoniae</i> no BLEE				Valor P	<i>K. pneumoniae</i> BLEE				Valor P
	FEMENINO		MASCULINO			FEMENINO		MASCULINO		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	117	98.7%	117	92.0%	0.116	166	89.7%	345	88.7%	0.789
GEM	117	89.3%	117	69.3%	0.002	166	52.3%	345	45.0%	0.215
CTZ	117	98.7%	117	93.3%	0.209	166	14.0%	345	10.8%	0.399
CFX	117	98.7%	117	98.7%	0.999	166	2.8%	345	4.1%	0.757
ERT	117	98.7%	117	100.0%	0.999	166	100.0%	345	100.0%	-
LEV	117	80.0%	117	40.0%	<0.001	166	21.5%	345	19.4%	0.652
PIPE/TAZO	117	92.0%	117	89.3%	0.575	166	77.6%	345	74.3%	0.522
TIG	98	100.0%	98	96.8%	0.496	149	88.8%	275	91.0%	0.559

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *K. pneumoniae* para gentamicina ( $\Delta=20\%$ ,  $p=0.002$ ) y levofloxacino ( $\Delta=40\%$ ,  $p<0.001$ ) a favor del sexo femenino. En cambio, *K. pneumoniae* BLEE no se presentó diferencias ( $p>0.05$ ) entre ambos sexos.

TABLA 10: Susceptibilidad antimicrobiana por sexo de *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2017

ATB	<i>Proteus mirabilis</i>				Valor P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				Valor P
	FEMENINO		MASCULINO			FEMENINO		MASCULINO		
	n	S	n	S		n	S	n	S	
AMK	59	94.7%	30	96.7%	0.999	41	62.5%	158	39.9%	0.037
GEM	59	68.4%	30	83.3%	0.259	41	58.3%	158	34.8%	0.027
CTZ	59	100.0%	30	100.0%	-	41	79.2%	158	51.3%	0.014
CFX	59	97.4%	30	96.7%	0.999	41	16.7%	157	15.3%	0.77
ERT	59	100.0%	30	100.0%	-	41	29.2%	158	21.5%	0.403
LEV	59	60.5%	30	53.3%	0.552	41	50.0%	158	22.8%	0.005
PIPE/TAZO	59	100.0%	30	100.0%	-	41	79.2%	158	70.3%	0.471

ATB: antibiótico, AMK, amikacina; GEM, gentamicina; CTZ, Ceftazidima; CFX, ceftriaxona; ERT, ertapenem; LEV, levofloxacino; PIPE/TAZO, piperacilina/tazobactam; TIG, tigeciclina; S, susceptibilidad  
Fuente: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren

Las pruebas de susceptibilidad revelan una diferencia significativa de *Pseudomonas aeruginosa* para amikacina ( $\Delta=22.6\%$ ,  $p=0.037$ ), gentamicina ( $\Delta=23.5\%$ ,  $p=0.027$ ), ceftriaxona ( $\Delta=27.9\%$ ,  $p=0.014$ ) y levofloxacino ( $\Delta=27.2\%$ ,  $p=0.005$ ). En cambio, *Proteus mirabilis* no se presentó diferencias ( $p>0.05$ ) entre ambos sexos.

#### IV. DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento hasta su uso terapéutico, los antibióticos han revolucionado la medicina y se han convertido en una de las intervenciones médicas más importantes del día a día. Desafortunadamente, hay un aumento aparente de la resistencia antimicrobiana poniendo en peligro el éxito terapéutico, por lo que la OMS lo considera uno de los tres problemas de salud más importantes del siglo XXI. Asimismo, su control y manejo es un desafío para los hospitales, haciéndose necesario realizar un patrón de susceptibilidad antimicrobiana en este contexto, por eso mediante este estudio se pretendió analizar esta problemática, añadiendo comparaciones de la edad y sexo en un periodo de tres años (30).

En un estudio realizado en siete centros hospitalarios peruanos, llevado a cabo por la Organización Panamericana de la Salud encontraron que *E. coli* fue el microorganismo mayormente aislado, con una frecuencia del 44% entre pacientes ambulatorios y hospitalizados (31). Esta misma característica se reflejó en el trabajo realizado donde *E. coli* representó al 71% de los uropatógenos Gram-negativos aislados seguido por *K. pneumoniae* (11.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.3%) y *Proteus mirabilis* (1.6%); pero lo realmente alarmante es que un poco más de la mitad de *E. coli* eran  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE), 38.4%. Si bien entre la década de los 80's y 90's el papel de BLEE lo representaba *K. pneumoniae*, no se limitó a esta especie, sino que se diseminó a través de elementos genéticos móviles y la adquisición de ADN extracromosómico por otras especies como *E. coli* (32). En sus inicios las BLEE más frecuentes eran de las familias TEM y SHV, ahora la epidemiología ha padecido un cambio drástico asociado a la diseminación de BLEE CTX-M sobre todo en *E. coli* adquirida en la comunidad (33). Así, Galván et al. observaron en un centro privado peruano que de 325 aislados de *E. coli*, el 16.3% eran BLEE siendo el gen bla tipo CTX-M el más frecuente (34). Hayakawa et al. identificaron en Japón una prevalencia del 26% de *E. coli* BLEE en la comunidad, además una proporción muy pequeña había estado expuesta a antibiótico recientemente (35).

Se reconoce que el concepto de susceptibilidad/resistencia en la práctica clínica es un fenómeno relativo; así *E. coli*, en este estudio, mantiene una susceptibilidad por



encima del 96% para la mayoría de antimicrobianos; pero para gentamicina estuvo entre 71.3-75.3% y levofloxacino entre 36.9-37.1%. Munita et al. observaron que la gentamicina a pesar de ser reportada como resistente o sensibilidad disminuida, presentaba concentraciones suficientemente altas en orina para una terapia exitosa, de la misma manera la sensibilidad *in vivo* puede variar en relación al tamaño del inóculo (30). Este patrón también lo muestran *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. si consideramos a *E. coli* BLEE y *K. pneumoniae* BLEE, muestran una susceptibilidad por encima del 75% para amikacina, ertapenem, piperacilina/tazobactam y tigeciclina, en cambio para gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona y levofloxacino fue menor del 50% manteniéndose estable del 2015 al 2017 ( $p>0.05$ ). Por otro lado, *Pseudomonas aeruginosa*, un bacilo Gram-negativo, se observó que la susceptibilidad era menor del 75%, para la mayoría de antibióticos evaluados, a excepción de piperacilina/tazobactam (80.6%). Estudios realizados en Perú también respaldan tasas de susceptibilidad de hasta 29% con ceftazidima, en México de 37.1% y para piperacilina/tazobactam de 80.9%; en otras series la susceptibilidad de amikacina variaba entre 40% y 97% (36). Una explicación posible de la baja susceptibilidad de *P. aeruginosa* sería la presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs), quienes han sido identificadas en bacterias Gram-negativas como *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* (37), además AmpC, una cefalosporinasa, es característica de *P. aeruginosa* y *Citrobacter freundii* llevando a una resistencia a ceftriaxona (38).

Interesantemente, la edad entre pacientes con urocultivo positivo para Gram-negativos mostró diferencias de susceptibilidad ( $p<0.05$ ) con mejor perfil en menores de 65 años en gentamicina y levofloxacino para *E. coli* y *K. pneumoniae*: amikacina y piperacilina/tazobactam para *K. pneumoniae* BLEE y ceftazidima para *P. aeruginosa*. Estos hallazgos sugieren que la edad influye, en nuestro medio, en la susceptibilidad o adquisición de resistencia. Lee et al. quienes evaluaron el rol del sexo y la edad en determinar resistencia antibiótica en 2264 urocultivos concluyen que la edad por sí misma no determina la elección del antibiótico (17); en cambio Adam et al., en un estudio similar al descrito, en 27 123 aislados resumen una susceptibilidad mayor en poblaciones jóvenes comparados con aquellos de edad

avanzada, aunque en ninguno de los dos estudios explican la razón del fenómeno (18).

En el presente estudio, se observó diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ) entre el sexo masculino y femenino en relación a *E. coli* para gentamicina y ceftriaxona, presentando mejor perfil de susceptibilidad para el sexo femenino. *K. pneumoniae*, en cambio, lo mostró para gentamicina y levofloxacino ( $p < 0.05$ ) para el mismo sexo. Ni *Proteus mirabilis* ni *K. pneumoniae* BLEE mostraron diferencias ( $p > 0.05$ ). A pesar que en *E. coli* BLEE se observó diferencias ( $p < 0.05$ ) con gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona y levofloxacino, la susceptibilidad en ambos sexos era menor del 50%. *P. aeruginosa* presentó una variación ( $p < 0.05$ ) con amikacina y ceftazidima, con mejor perfil para el género femenino. McGregor et al. en 34539 aislamientos de *E. coli* en orina encontraron diferencias de susceptibilidad antibiótica entre hombres y mujeres, recomendando que el sexo masculino no es una indicación por sí sola para considerar en una terapia empírica. Si bien en este estudio existe una diferencia significativa entre ambos sexos, dependiendo del uropatógeno y el antibiótico, consideremos que la proporción no fue uniforme; además la susceptibilidad entre antibióticos tuvo una diferencia menor del 5% a excepción de gentamicina para *K. pneumoniae* BLEE que por sus características sería una forma atípica de Gram-negativo (16).

Este estudio presentó limitaciones en relación a la falta de continuidad de antibióticos en los antibiogramas de cada año, por lo que se consideró aquellos evaluados uniformemente. Así mismo, datos de uso previo de antibióticos o estudios de resistencia no estuvieron disponibles.

## V. CONCLUSIONES

1. El 71% de los uropatógenos Gram-negativos fue *Escherichia coli*, seguido por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y otros Gram-negativos con 11.3%, 4.3%, 3.3% y 10.1% respectivamente.
2. La susceptibilidad antimicrobiana en el periodo 2015 – 2017 no mostró cambios significativos ( $p>0.05$ ) para amikacina (93-99%), gentamicina (75-83%), ceftazidima (94-100%), ceftriaxona (96-99%), ertapenem (100%), piperacilina/tazobactam (88-100%) y tigeciclina (96-100%), en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*; *Pseudomonas aeruginosa*, con valores de susceptibilidad menores del 80% tampoco mostró diferencias significativas ( $p>0.05$ ).
3. El sexo femenino presento un mejor perfil de susceptibilidad ( $P<0.05$ ) en *Escherichia coli* para gentamicina y ceftriaxona; en *Klebsiella pneumoniae* para gentamicina y levofloxacino ( $p<0.05$ ) y en *Escherichia coli* BLEE para gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona y levofloxacino, aunque con valores de susceptibilidad menores del 50%; pero ni *Proteus mirabilis* ni *Klebsiella pneumoniae* BLEE mostraron diferencias ( $p>0.05$ ).
4. Pacientes menores de 65 años mostraron mejor perfil de susceptibilidad antimicrobiana ( $p<0.05$ ) en gentamicina ( $\Delta=6.1-20\%$ ) y levofloxacino ( $\Delta=17.3-19\%$ ) para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, amikacina ( $\Delta=9.7\%$ ) y piperacilina/tazobactam ( $\Delta =13.7\%$ ) para *Klebsiella pneumoniae* BLEE y ceftazidima ( $\Delta=12\%$ ) para *Pseudomonas aeruginosa*.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1. Si bien existen influencia del sexo y la edad sobre la susceptibilidad antimicrobiana, no debe considerarse por sí solo como determinante en la toma de decisiones para la terapéutica, sino asociado a otros factores de riesgo.
2. Se hace necesario realizar nuevos estudios asociando comorbilidades como posibles modificadores de la susceptibilidad antimicrobiana.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 29 de abril de 2016;352(6285):544-5.
2. Kupferschmidt K. Resistance fighters. *Science*. 13 de mayo de 2016;352(6287):758-61.
3. Sweileh WM, Al-Jabi SW, Zyoud S 'ed H, Sawalha AF, Abu-Taha AS. Global research output in antimicrobial resistance among uropathogens: a bibliometric analysis (2002-2016). *J Glob Antimicrob Resist*. 7 de diciembre de 2017;
4. El ZOWALATYI ME, Gyetvairi B. Effectiveness of Antipseudomonal Antibiotics and Mechanisms of Multidrug Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Pol J Microbiol Pol Tow Mikrobiol Pol Soc Microbiol*. 2016;65(1):23-32.
5. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med*. marzo de 2017;129(2):242-58.
6. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother Florence Italy*. diciembre de 2017;29(sup1):2-9.
7. Jorgensen S, Zurayk M, Yeung S, Terry J, Dunn M, Nieberg P, et al. Risk factors for early return visits to the emergency department in patients with urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. enero de 2018;36(1):12-7.
8. Zec S, Despotovic A, Spurnic-Radovanovic A, Milosevic I, Jovanovic M, Pelemis M, et al. Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infections and the impact on empiric therapy in Serbia. *J Infect Dev Ctries*. 31 de octubre de 2016;10(10):1065-72.
9. McGregor JC, Elman MR, Bearden DT, Smith DH. Sex- and age-specific trends in antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* urinary isolates from outpatients. *BMC Fam Pract*. 22 de febrero de 2013;14:25.
10. Motamedifar M, Sedigh H, Mansury D, Khashei R, Hashemizadeh Z, Rajabi A. Antimicrobial Susceptibility Pattern and Age Dependent Etiology of Urinary Tract Infections in Nemazee Hospital, Shiraz, South-West of Iran. *Int J Enteric Pathog*. 1 de agosto de 2015;3:e26931.
11. Fahs I, Shrayteh Z, Abdulkhalek R, Salameh P, Hallit S, Malaeb D. Professional practice evaluation of emergency department prescriptions for community-acquired infections in Lebanon. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. noviembre de 2017;64:74-9.
12. Chiu C-C, Lin T-C, Wu R-X, Yang Y-S, Hsiao P-J, Lee Y, et al. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial

- susceptibilities of causative microorganisms. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. diciembre de 2017;50(6):879-85.
13. Munson E, Block TK, Bowles EJ, Costello M, Dern R, Fritsche TR, et al. Surveillance of Wisconsin Antibacterial Susceptibility Patterns. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis*. febrero de 2016;115(1):29-36.
  14. Park JJ, Seo YB, Lee J. Antimicrobial Susceptibilities of *Enterobacteriaceae* in Community-Acquired Urinary Tract Infections during a 5-year Period: A Single Hospital Study in Korea. *Infect Chemother*. septiembre de 2017;49(3):184-93.
  15. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. julio de 2013;190(1):222-7.
  16. McGregor JC, Quach Y, Bearden DT, Smith DH, Sharp SE, Guzman-Cottrill JA. Variation in antibiotic susceptibility of uropathogens by age among ambulatory pediatric patients. *J Pediatr Nurs*. abril de 2014;29(2):152-7.
  17. Lee DS, Choe H-S, Kim HY, Yoo JM, Bae WJ, Cho YH, et al. Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. octubre de 2016;51:89-96.
  18. Adam HJ, Baxter MR, Davidson RJ, Rubinstein E, Fanella S, Karlowsky JA, et al. Comparison of pathogens and their antimicrobial resistance patterns in paediatric, adult and elderly patients in Canadian hospitals. *J Antimicrob Chemother*. mayo de 2013;68 Suppl 1:i31-37.
  19. Rock W, Colodner R, Chazan B, Elias M, Raz R. Ten years surveillance of antimicrobial susceptibility of community-acquired *Escherichia coli* and other uropathogens in northern Israel (1995-2005). *Isr Med Assoc J IMAJ*. noviembre de 2007;9(11):803-5.
  20. García Apac C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Médica Peru*. abril de 2012;29(2):99-103.
  21. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ. Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1 de noviembre de 2002;44(3):273-80.
  22. Succhil ST, Escamilo TH, Martínez PM. Resistencia Bacteriana según MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena aislada en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope-EsSalud (Perú). *Rev REBIOLEST*. 29 de agosto de 2014;2(1):59-71.
  23. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother Florence Italy*. diciembre de 2017;29(sup1):19-28.
  24. Rivera G, Carmen MD. Relación de la resistencia antimicrobiana con la presencia de plásmidos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes internados del

- Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- Lima 2012. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2015 [citado 7 de enero de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4394>
25. Pons MJ, Mosquito S, Ochoa TJ, Vargas M, Molina M, Lluque A, et al. Niveles de resistencia a quinolonas y otros antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* comensales en niños de la zona periurbana de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. marzo de 2012;29(1):82-6.
  26. M100S27: Antimicrobial Susceptibility Testing Standards [Internet]. [citado 8 de enero de 2018]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
  27. Roque-Henriquez JC, Minaya-Martínez GE, Fuentes-Delgado DJ. REGLAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERÚ Y DECLARACIÓN DE HELSINKI. *ACTA MEDICA Peru*. 8 de febrero de 2017;31(3):188.
  28. User S. LEY N° 26842 LEY GENERAL DE SALUD [Internet]. [citado 6 de enero de 2018]. Disponible en: <http://diremid.diresamdd.gob.pe/index.php/leyes/item/1-ley-n-26842-ley-general-de-salud>
  29. Ortiz Cabanillas P. Acerca del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú: fundamentos teóricos. *Acta Médica Peru*. enero de 2008;25(1):46-7.
  30. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr* [Internet]. abril de 2016 [citado 20 de febrero de 2018];4(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>
  31. <https://www.facebook.com/pahowho>. Perfil de país, Perú: Resistencia Antimicrobiana | OPS OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [citado 3 de enero de 2018]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1363%3A2009-perfil-pais-peru-resistencia-antimicrobiana&catid=1219%3Aantimicrobial-resistance-publications&Itemid=40288&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1363%3A2009-perfil-pais-peru-resistencia-antimicrobiana&catid=1219%3Aantimicrobial-resistance-publications&Itemid=40288&lang=es)
  32. Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. :54-9.
  33. García A, García E, Hernandez-Cruz A, Saenz J, Yague AG, Herrero J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. 1 de enero de 2011 [citado 14 de marzo de 2018]; Disponible en: <https://www.scienceopen.com/document?vid=659c8f89-afa9-46d5-8928-205820d95cd4>
  34. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Medica Hered*. enero de 2016;27(1):22-9.
  35. Hayakawa K, Nagamatsu M, Mezaki K, Sugiki Y, Kutsuna S, Takeshita N, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia*

- coli* in Japan: Characteristics of community-associated versus healthcare-associated ESBL *E. coli*. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. febrero de 2017;23(2):117-9.
36. Roca L, Ángel D. *Pseudomonas aeruginosa*: un adversario peligroso. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. diciembre de 2014;48(4):465-74.
  37. Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Susceptibility Results from Four Years (2012 to 2015) of the International Network for Optimal Resistance Monitoring Program in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. marzo de 2017;61(3).
  38. Mustafa M-H, Chalhoub H, Denis O, Deplano A, Vergison A, Rodriguez-Villalobos H, et al. Antimicrobial Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Cystic Fibrosis Patients in Northern Europe. *Antimicrob Agents Chemother*. 11 de enero de 2016;60(11):6735-41.



## VIII. ANEXOS

### ANEXO 1

Tabla A1: Puntos de corte según Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) para *Enterobacteriaceae*

ANTIBIÓTICO	Categoría interpretativa y puntos de corte MIC (µg/mL)		
	S	I	R
Amikacina	≤16	32	≥64
Gentamicina	≤4	8	≥16
Ceftazidima	≤4	8	≥16
Ceftriaxona	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤0.5	1	≥2
Piperacilina/tazobactam	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4
Levofloxacino	≤2	4	≥8
Tigeciclina	≤1	---	≥2

Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute

Tabla A2: Puntos de corte según Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) para *Pseudomonas aeruginosa*

ANTIBIÓTICO	Categoría interpretativa y puntos de corte MIC (µg/mL)		
	S	I	R
Amikacina	≤16	32	≥64
Gentamicina	≤4	8	≥16
Ceftazidima	≤8	16	≥32
Ceftriaxona	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤0.5	1	≥2
Piperacilina/tazobactam	≤16/4	32/4–64/4	≥128/4
Levofloxacino	≤2	4	≥8

Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)